

Hledání nových triazolových fungicidů nesoucí chinolonovou jednotku

Adéla Lajdová

Bakalářská práce
2015

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství ochrany životního prostředí
akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Adéla Lajdová
Osobní číslo: T12303
Studijní program: B2808 Chemie a technologie materiálů
Studijní obor: Inženýrství ochrany životního prostředí
Forma studia: prezenční

Téma práce: Hledání nových triazolových fungicidů nesoucí chinolonovou jednotku

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část:

1. Vypracovat literární rešerši se zaměřením na přípravu, výskyt v přírodě a antimikrobiální účinky derivátů triazolu a chinolinu.

II. Praktická část:

1. Z vybraných 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů připravit odpovídající 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-diony a ty následně podrobit reakcím s propargylaminem.
2. Zkoumat substituce atomu vodíku sekundární aminoskupiny připravených propargylaminoderivátů s různými komerčně dostupnými alkylhalogenidy za přítomnosti anorganických i organických bází a rozdílných reakčních podmínek.
3. V závislosti na čase provést několik reakcí získaných sloučenin s vybranými organickými azidy a pokusit se tak studovat možný vliv zavedených substituentů na průběh cykloadičních reakcí.
4. Izolované produkty charakterizovat dostupnými metodami.
5. U získaných látek provést antimikrobiální testy na vybraných mikroorganismech.
6. Vyhodnotit výsledky experimentů a sepsat bakalářskou práci.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Chemical Abstracts.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **20. ledna 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **22. května 2015**

Ve Zlíně dne 10. února 2015


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Mgr. Marek Koutný, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: LAJDOVÁ ADELA

Obor: IOŽP

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně

.....
Lajdová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předložená bakalářská práce se v teoretické části zabývá základním popisem chinolinu a triazolu. Je zde rozebrána jak příprava jejich, hydroxy-, halogen-, amino- a azidodrivátů, tak i jejich biologická aktivita. Praktická část je zaměřena na přípravu triazolových derivátů chinolin-2,4-dionu. Při přípravě prvních navržených typů sloučenin jsme se shledali s neočekávanou neochotou vstupu propargylové skupiny do molekuly, proto byla navržena nová skupina chinolintriazolových sloučenin, ze kterých byl s velkou pravděpodobností připraven pouze jeden zástupce. Mikrobiologické zkoušky, z důvodu nedostatku času a malého množství připravených sloučenin, provedeny nebyly.

Klíčová slova: 4-hydroxychinolin-2-on, chinolin-2,4-dion, triazol, biologická aktivita, click reakce

ABSTRACT

The theoretical part of presented Bachelor's Thesis deals with the basic description of quinoline and triazole. There is also described the preparation of their hydroxy-, halogen-, amino- and azidoderivatives, and biological activity. The practical part is focused on preparation of triazole derivatives quinoline-2,4-dione. During the experiment, we have found unexpected unwillingness of bonding propargyl group to the molecule. From this reason we decided to choose another group of quinolinetriazole compounds. Unfortunately, we managed to prepare only one deputy of these compounds. From the lack of time and small amount of compounds, the microbiological experiments weren't conducted.

Keywords: 4-hydroxyquinolin-2-one, quinoline-2,4-dione, triazole, biological activity, click reaction

Ráda bych poděkovala všem, kteří mi během psaní této práce pomohli cennými radami. Především bych chtěla poděkovat vedoucímu bakalářské práce Ing. Romanu Kimmelovi, PhD. za odborné rady, pomoc při práci v laboratoři a také za jeho nekončící optimismus, který byl v jistých chvílích potřeba.

„ Jít do neznáma je lepší než zůstat tam, kde nic není. “

Spencer Johnson

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 CHINOLIN	12
1.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA CHINOLINŮ	12
1.2 PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ CHINOLINU	14
1.2.1 Příprava hydroxychinolinu.....	14
1.2.2 Příprava aminoderivátů chinolinu	14
1.2.3 Příprava halogenderivátů chinolinu.....	15
1.2.4 Příprava azidoderivátů chinolinu.....	17
1.3 VÝSKYT A VYUŽITÍ CHINOLINŮ	18
1.3.1 Výskyt chinolinů	18
1.3.2 Chinolinové chemoterapeutika.....	18
1.3.3 Klasifikace chinolinových antibiotik.....	19
2 TRIAZOLY	22
2.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA TRIAZOLŮ	22
2.2 PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ TRIAZOLŮ	24
2.2.1 Termická syntéza.....	25
2.2.2 Syntéza za přítomnosti katalyzátoru.....	27
2.3 VÝSKYT A VYUŽITÍ TRIAZOLŮ	29
2.3.1 Využití	29
2.3.2 Výskyt a rezistence	29
3 FUNGICIDY	31
II PRAKTICKÁ ČÁST	33
4 VÝSLEDKY A DISKUZE	34
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	40
5.1 PŘÍPRAVA 4-HYDROXYCHINOLIN-2(1 <i>H</i>)-ONŮ 1	40
5.2 PŘÍPRAVA 3-CHLORCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ 2	41
5.3 PŘÍPRAVA 3-AMINODERIVÁTŮ CHINOLIN-2,4-DIONŮ 3	42
5.4 REAKCE 3-AMINOCHINOLIN-2,4-DIONŮ 3 S PROPARGYLBROMIDEM	43
S přítomností potaše jako báze	43
S přítomností NaH jako báze	43
S přítomností 1,1,3,3-tetramethylguanidinu jako báze.....	43
5.5 PŘÍPRAVA 3,3-DIBROMCHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONU (5)	44
5.6 PŘÍPRAVA 3,3-DIAZIDochinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONU (6).....	44
5.7 SYNTÉZA TRIAZOLOVÉHO DERIVÁTU (7)	45
ZÁVĚR	46
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	48
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	52
SEZNAM OBRÁZKŮ	53
SEZNAM SCHÉMÁT	54
SEZNAM TABULEK	55

ÚVOD

Téměř každý, vědomky či nevědomky, přišel do styku s chinolinem, respektive s jeho deriváty, a to nejčastěji ve formě chemoterapeutik nebo alkaloidů v rostlinách. Jeden derivát, komerčně označovaný jako chinolinová žluť (E104), je díky svým fyzikálním vlastnostem používán v potravinářství jako žluté barvivo.

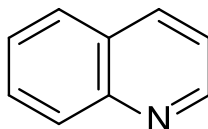
Po roce 2002, kdy Sharples a Meldal objasnili 1,3-dipolární cykloadiční reakce organických azidů s acetyleny, nastal v oblasti syntézy triazolových sloučenin značný nárůst. Současně byly také sledovány jejich biologické účinky, z nichž u některých derivátů byly zjištěny účinky, například antikarcinogenní, fungicidní a antibakteriální. V řadě studií bylo také uvedeno, že zavedením triazolového kruhu do molekuly látky buď nastává zvýšení daného biologického účinku, nebo zůstává nezměněn. S těmito předpoklady jsou triazolové kruhy často využívány také jako „pouhé“ linkery sloučenin, u kterých je žádoucí propojení farmakologických vlastností.

Syntéza chinolinových derivátů na Fakultě technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně je dlouhou dobu studována, během které bylo získáno mnoho poznatků z velké části definující tuto problematiku. I přes to, je pořád mnoho možností, kterým směrem syntézu směřovat. Tato bakalářská práce je směřována k syntéze chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s alespoň jedním 1,2,3-triazolovým kruhem v molekule a následně prověřit jejich antimikrobiální účinky na vybraných zástupcích mikroorganismů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHINOLIN

Chinolin je heterocyklická dusíkatá sloučenina složená ze dvou aromatických kruhů, benzenového a pyridinového, díky kterým získal název benzo[*b*]pyridin nebo také, podle atomu dusíku v cyklu 1-azanaftalen. [1]



Obrázek 1. Struktura chinolinu.

Je to kapalina nepříjemného zápachu, bezbarvá, hygroskopická a rozpustná v mnoha organických rozpouštědlech, ale špatně rozpustná ve vodě. Chinolinové soli lze získat reakcí s kyselinami a s alkylačními činidly a oxidací peroxidem vodíku vzniká chinolin-*N*-oxid. [1]

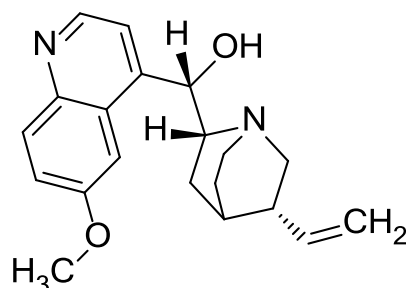
Z hlediska historie se datuje první objev chinolinu na rok 1834, kdy Friedlieb Ferdinand Runge extrahoval sloučeninu z uhlénoho dehtu. Později byl získán extrakcí kůry chinovníku, kde byl obsažen ve směsi alkaloidů. [2]

1.1 Biologická aktivita chinolinů

Sloučenin, obsahující chinolinovou jednotku, je velké množství. Nejčastěji se chinolinová jednotka vyskytuje v alkaloidech, což jsou sloučeniny tvořící se při přeměně aminokyselin. Dále je důležité zmínit i využití ve zdravotnictví, kdy se chinolinové sloučeniny vyskytují v chemoterapeutikách. Deriváty chinolinu jsou využívány k léčbám nemocí právě díky svým antimalarickým, antibakteriálním, antifungálním, protizánětlivým či analgetickým účinkům. [2]

Přírodní chinolinové antimikrobika jsou sloučeniny, které se vyznačují zejména dlouhým uhlíkovým řetězcem v poloze 2 a řada z těchto sloučenin je izolována z bakterií rodu *Pseudonocardia*. Spolu s tímto rodem se ještě vyskytuje rod *Streptomyces* v orgánech mravenců rodu *Atta* a *Acromyrmex*. Tyto organismy produkují antimikrobiální látky, kterými zamezují růstu nežádoucích mikroorganismů v mraveništi a tím podporují růst určitých druhů hub, které jsou pro ně potravou. [3]

Chinolinová antimikrobika přírodního původu jsou například chinin, který je pravděpodobně nejdůležitější chinolinový alkaloid, dále kamptotecin nebo cinchonidin. [2]

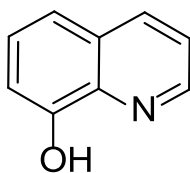


Obrázek 2. Struktura chininu.

Zaměříme-li se na chinolinová antimikrobika syntetického původu, zjistíme, že rozmanitost sloučenin je nesmírně velká. Hlavním podnětem syntézy chinolinových antimikrobiálních látek byla neschopnost přípravy chininu. Syntéza těchto látek je známá již od 1. světové války v době, kdy byla velká potřeba léku na operace zraněných. I v současnosti se užívají látky, které byly v této době syntetizovány, jako například chinakrin. Chinakrin je tvořený z antracenuového jádra, kdežto u chlorchininu je přítomno jádro naftalenové. [2]

Fluorované chinoliny jsou často dobrými inhibitory enzymů. Mnohých z nich se využívá při léčbě infekcí, které způsobují zejména gramnegativní bakterie. Těchto chinolinů bylo schváleno již více než 20. [2]

Zaměříme-li se na chinolinové sloučeniny z hlediska antifungální aktivity zjistíme, že jsou nedílnou součástí dnešní doby. Tyto sloučeniny jsou obsaženy v přípravcích proti plísňovým onemocněním, kterých za posledních několik desítek let rapidně vzrostlo. Nejčastěji se vyskytující chinolinovou sloučeninou v těchto přípravcích je 8-hydroxychinolin a také jeho deriváty. [2]



Obrázek 3. Struktura 8-hydroxychinolinu.

1.2 Příprava derivátů chinolinu

1.2.1 Příprava hydroxychinolinu

V nedávné době byl v literatuře [4] prezentován katalytický systém $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ a BippyPhos (5-(di-terc-butylfosfo)-1,3,5-trifeny-1*H*-[1,4]bipyrazol), díky kterému je možné účinně hydroxylovat strukturně různé arylhalogenidy za mírných podmínek účinkem hydroxidu cesného. Pokusy probíhaly za použití čistého rozpouštědla a bez ztráty reaktivity látek. Pro srovnání byly prováděny taktéž reakce v inertní atmosféře. Této možnosti lze také využít k přeměně halogenchinolinu na odpovídající hydroxylové analogy. [4]

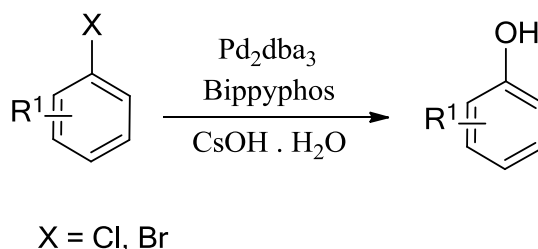


Schéma 1. Hydroxylace arylhalogenidu.

1.2.2 Příprava aminoderivátů chinolinu

Na přípravu 2-aminochinolin-4-olu je známo několik možných reakčních cest. Optimální cesta přípravy, je příprava, která dosahuje vyšších výtěžků než výše uvedená reakce pro přípravu hydroxychinolinů. Jedná se o dvoustupňovou reakci doprovázenou ohřevem sloučenin isatoového anhydridu, malonodinitrilu a triethylaminu. Produktem je směs dvou sloučenin (Schéma 2), které jsou potom podrobeny působení kyseliny bromovodíkové (HBr), čímž jsou zhydrolyzovány. Pomocí tohoto kroku dojde k dekarboxylaci a ke vzniku 2-aminochinolin-4-olu. Díky vhodně zvoleným podmínkám je možno dosáhnout výtěžku až 86 % zhruba za 20 hodin. [4]

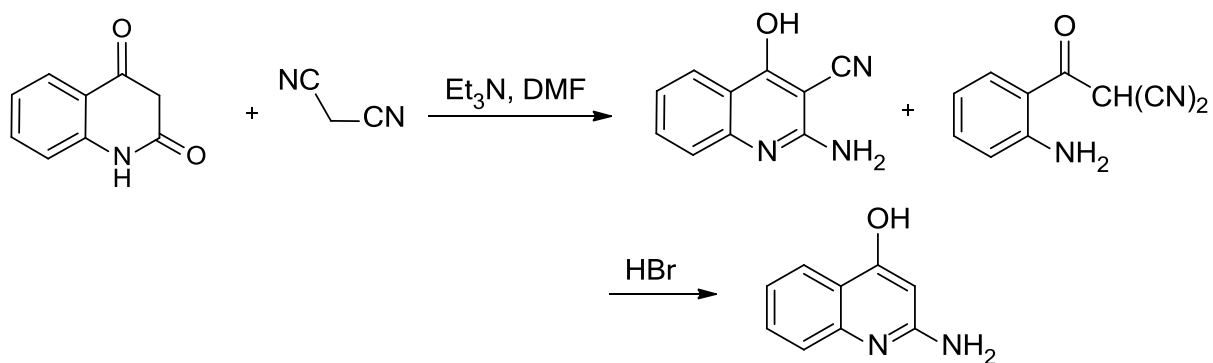


Schéma 2. Syntéza 2-aminochinolin-4-olu.

1.2.3 Příprava halogenderivátů chinolinu

Chinoliny substituované halogenem v poloze 3, 5, 6, 7 a 8 vstupují v reakcích jako halogenderiváty benzenu, ale chinoliny substituované v poloze 2 a 4 vstupují do reakcí s nukleofilními činidly. [5]

Atom halogenu je možné zavést na chinoliny v závislosti na jejich substituentech. Například do 2-aminochinolin-4-olu je možné poměrně hladce zavést atom bromu do polohy 3, a to půl hodinovým varem jeho roztoku v kyselině octové s bromem. [6]

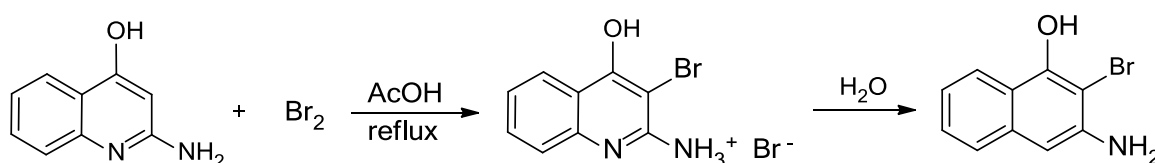


Schéma 3. Reakce 2-aminochinolin-4-olu s bromem.

K získání halogenderivátů 3-substituovaných chinolin-2,4-dionů lze použít elementární brom nebo sulfurylchlorid. Použijeme-li sulfurylchlorid jako reakční činidlo, získáme 3-chlorchinolin-2,4-diony a při použití bromu získáme 3-bromchinolin-2,4-diony. Reakce za použití sulfurylchloridu probíhají při teplotě 45–50 °C v dioxanu a za použití bromu je vše udržováno při laboratorní teplotě v prostředí kyseliny octové. Reakční čas je menší než 1 hodina a výtěžnost těchto reakcí se pohybuje v rozmezí od 70 % do 95 %. [7, 8]

V odborném článku, uvedeném v časopise *Monatshefte fuer Chemie* z roku 1992, byla rovněž provedena reakce 3-fenyl-4-hydroxy-1*H*-chinolinonu s chloroformem, kdy byl získán 3-dichlormethylchinolin-2,4-dion. Tato reakční směs byla podrobena zvýšené teplotě a to 250 °C. Reakční čas byl 4 h a výtěžnost činila 57 %. [7]

Zajímavou alternativou, která se v posledních letech stala hodně využívanou, je použití mikrovlnného záření. Reakce asistované mikrovlnným ohřevem jsou často prezentovány jako reakce s krátkým časem a s vysokými výtěžky. Příkladem je reakce 4-hydroxy-7-trifluormethyl-1*H*-chinolin-2-onu s methansulfonovou kyselinou a trichloridem fosforu v ethanolu. Reakce probíhá za zvýšené teploty a to při 150 °C s výtěžkem přibližně 90 %. [9]

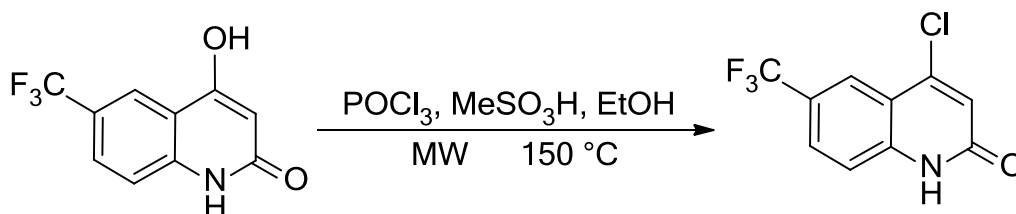
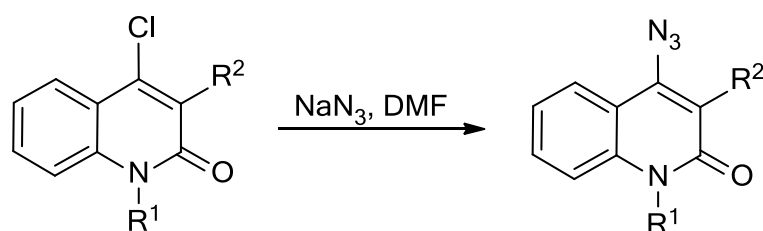


Schéma 4. Reakce 4-hydroxy-7-trifluormethyl-1*H*-chinolin-2-onu s methansulfonovou kyselinou a trichloridem fosforu.

1.2.4 Příprava azidoderivátů chinolinu

Pro reakci 4-chlorchinolin-2-onu lze použít azid sodný díky kterému získáme 4-azidochinolin. Azid sodný je využit jako reakční činidlo. Substituenty, které jsou v poloze 3 na chinolinovém jádře, mají vliv na rychlost reakce, kvůli jejich elektronovým vlastnostem. Elektronodonorové substituenty substituci usnadňují, kdežto elektronakceptorové substituenty reakci zpomalují a někdy dokonce zabraňují celému průběhu reakce. [10]



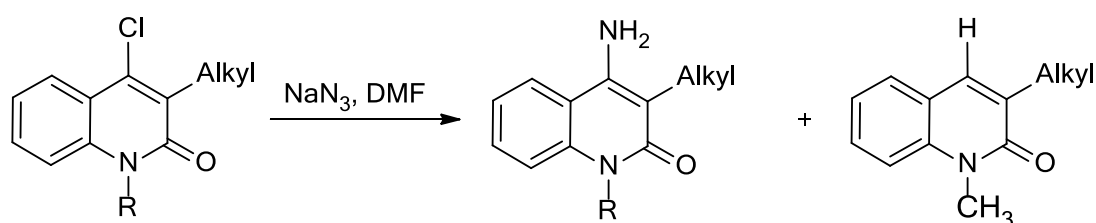
$R^1 = \text{alkyl, aryl, H}$

$R^2 = \text{Cl, Ph, CHO, NO}_2, \text{COOMe, H}$

Schéma 5. Reakce derivátu 4-chlorchinolin-2-onu s azidem sodným.

Nejrychlejší bude reakce s 3-chlor a 3-fenylchinolonem, kde za krátký čas lze získat až 80 % výtěžek azidosloučeniny. Dále pak, z hlediska rychlosti, lze v řádu několika hodin získat výtěžek až 95 % z derivátů 3-formylchinolonů. U ostatních substituentů můžeme reakci urychlit zvýšením reakční teploty, ale musíme dávat pozor, aby zvýšená teplota nevedla k rozkladu sloučenin. [10]

U 3-alkylsubstituovaných chinolinů, lze při vyšších teplotách získat dva produkty. Hlavním produktem je 4-amino-2-chinolon a v malém množství vzniká 3-alkylkarbostyryl. [11]



$R = \text{alkyl, aryl, H}$

Schéma 6. Reakce 3-alkylsubstituovaného chinolinu s azidem.

1.3 Výskyt a využití chinolinů

Výskyt a využití chinolinu se do jisté míry hodně prolíná, a proto bych tuto část rozdělila na bloky o samotném výskytu, dále pak o chinolinových chemoterapeutikách a v poslední řadě o antibiotikách.

1.3.1 Výskyt chinolinů

Chinolin a jeho deriváty se v přírodě běžně vyskytují, jak v rostlinných, tak i v živočišných organismech, ovšem byly zachyceny i v mikroorganismech, které tyto látky produkují. [12]

Sloučenina Chinin **Obrázek 2** je alkaloid, který se využívá jako základní antimalarikum, což je lék proti malárii. Z hlediska chemické struktury se jedná o derivát chinolinu a methoxyderivát cinchoninu. Sloučenina má hořkou chuť a díky této vlastnosti se používá při výrobě toniků, kde je přítomna v koncentraci od 27,7 do 79,7 mg/l. [13]

Zajímavým pokusem, který byl uveřejněn v časopise *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* roku 2011, [15] byla příprava chininu. Pokus spočíval ve zkoumání přípravy alkaloidů Chinovníku (*Cinchona*) pomocí rostlinných buněk nebo endofytickými organismy. [14]

Shoji Maehara a kolektiv se snažili, aby Chinovník produkoval alkaloidy pomocí vláknité houby (*Diaporthe sp.*) tím, že oddělili část rostlinných buněk a za přítomnosti enzymu byly ponechány na agaru několik let. Experiment byl samozřejmě průběžně sledován. Výsledkem bylo, že alkaloidy Chinovníku nevznikají pouze buňkami v rostlině, ale lze jejich produkci spustit endofytickou vláknitou houbou, která zde byla přítomna v kapalném médiu. [14]

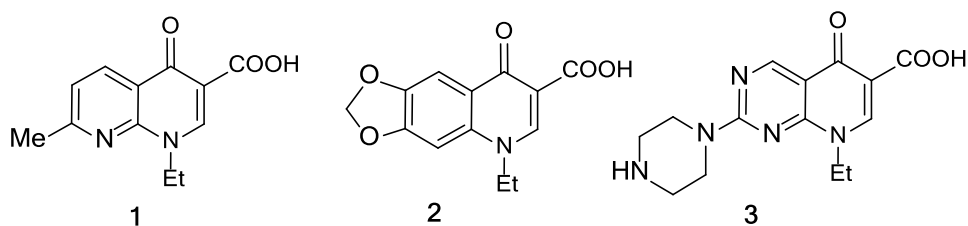
1.3.2 Chinolinové chemoterapeutika

Prvním chinolinovým produktem, který vykazoval antimikrobiální účinky, byla kyselina nalidixová **1**. Tato kyselina **Obrázek 4** byla izolována jako vedlejší produkt ze syntézy antimalarik chlorochinu, která byla provedena Lesherm a jeho kolektivem v roce 1962. [16]

Toto chemoterapeutikum, bylo o rok později uvedeno do terapie. Z organismu se vylučuje příliš rychle na to, aby mohlo mít nějaké systémové antimikrobní účinky. [16]

1.3.3 Klasifikace chinolinových antibiotik

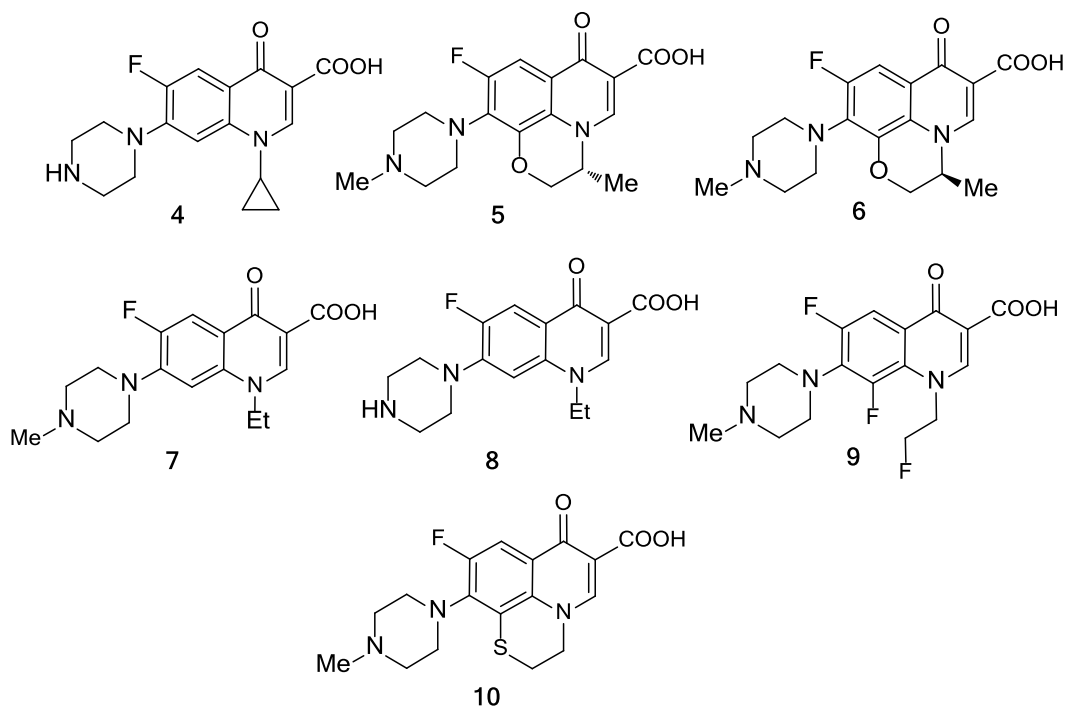
Chinolinové antibiotika dělíme na několik skupin z hlediska jejich využití. První skupinou jsou chinoliny I. generace, nazývané také jako nefluorované. Tyto chinoliny, které jsou vidět na **Obrázku 4** (kyselina nalidixová **1**, oxolinová **2** a pipemidová **3**), byly před desítky lety využívány jako chemoterapeutika močových cest. V dnešní době jsou tyto chemoterapeutika nahrazovány za fluorované deriváty. [17]



Obrázek 4. Chinoliny I. generace.

Další skupinou jsou chinolony II. generace. Jedná se o fluorované chinolony, které mají vyšší aktivitu na mikroby na rozdíl od předchozí uvedené skupiny. Také mají širší antimikrobní spektrum a spolehlivou systémovou distribuci. [18]

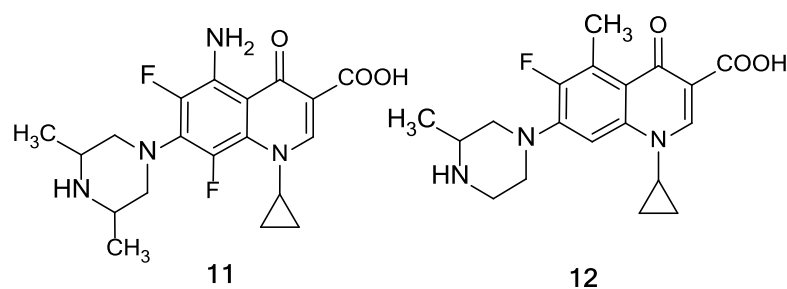
Můžeme sem zařadit například **Obrázek 5** ciprofloxacin **4**, ofloxacin **5**, levofloxacin **6**, pefloxacin **7** a také ty v ČR neregistrované (enoxacin **8**, fleroxacin **9**, rufloxacin **10**). [3]



Obrázek 5. Chinolony II. generace.

Fluorochinolony s rozšířeným spektrem účinku o pneumokoky, mikroplazmata a chlamydie, řadíme mezi III. generaci chinolonů. Jelikož se vyskytují s vysokou koncentrací v plicní tkáni, tak je jejich skupina často nazývána jako respirační chinoliny. Mimo jiné se také používají k léčbě jiných onemocnění souvisejících s trávicím traktem, protože vstřebatelnost chinolonů je zde kolem 90–100 %. Výhodné je, že mají dlouhý biologický poločas rozpadu. [3]

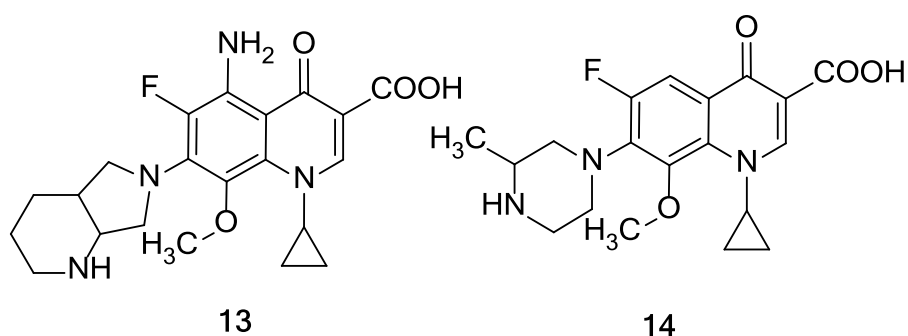
Struktura chinolinů III. generace, jak je možné vidět na **Obrázku 6**, se mnoho neliší od jiných skupin. Společnými charakteristickými znaky struktury chinolinových chemoterapeutik jsou v poloze 1 cyklopropylová skupina, piperazinový kruh v poloze 7 a atom fluoru, který bývá lokalizován výhradně v poloze 6. [19]



Obrázek 6. Chinolony III. generace.

Na **Obrázku 6** jsou znázorněny struktury sparfloxacinu **11** a grepafloxacinu **12**, které se vyznačují vysokou účinností vůči celé řadě gramnegativních i grampozitivních bakterií. [19]

Další skupinou jsou chinolony IV. generace, které se často označují jako generace s velmi širokým spektrem účinku. Jako ostatní skupiny, i tyto chinolony se vyznačují značnou aktivitou vůči grampozitivním i gramnegativním bakteriím. Navíc ještě vykazují značnou aktivitu vůči intracelulárním patogenům i anaerobům. Tyto chinolony jsou velice účinná léčiva, která se strukturálně odlišují hlavně substituentem v poloze 7. Substituent na poloze 1 zůstává stejný a to cyklopropylová skupina. Do této skupiny patří například moxifloxacin **13**, který vykazuje značnou aktivitu vůči anaerobům. Ovšem skoro nulovou aktivitu vykazuje vůči pseudomonádám. Je snadno vstřebatelný v trávicím traktu a z hlediska předešlých výzkumů byl prokázán za velmi bezpečné chemoterapeutikum. Dalším takovým je gatifloxacin **14**, který se liší strukturou v poloze 7, kde má piperazinový cyklus. Tato sloučenina neúčinkuje na pseudomonády. [3]



Obrázek 7. Chinolony IV. generace.

2 TRIAZOLY

Triazoly jsou heterocyklické dusíkaté sloučeniny s molekulárním vzorcem $C_2H_3N_3$. Mohou tvořit dva izomery, které se liší polohou atomů dusíků v cyklu. Tyto izomery se mohou vyskytovat ve dvou tautomerních formách, které se vzájemně liší polohou násobné vazby a kyselého atomu vodíku, který se vyjadřuje předponou *1H*, *2H* nebo *4H*. [20]



Obrázek 8. Struktura a tautomerní formy izomerů triazolů.

Triazoly a jejich deriváty nepatřily vždy k nejvýznamnějším sloučeninám. Až s pokrokem v chemické syntéze bylo zjištěno, že tyto sloučeniny mají pestrú biologickou aktivitu a staly se oblíbeným předmětem pro další zkoumání v různých vědních odvětvích. [20]

V posledních několika desítkách let se mnoho vědců zaměřilo na intenzivní zkoumání triazolových sloučenin a následné začlenění těchto látek do léčiv proti onemocněním vyvolaných patogenními houbami. V tomto okruhu medicíny byl zaznamenán značný pokrok. [21]

2.1 Biologická aktivita triazolů

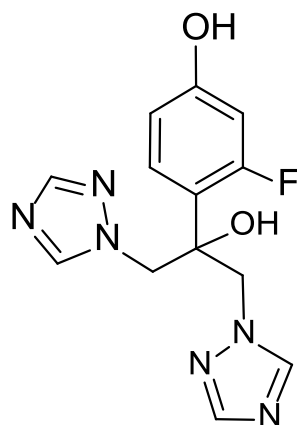
Triazoly a jejich deriváty vykazují kupříkladu antifungální, antibakteriální, antimikrobiální, protizánětlivé, protinádorové, protirakovinné a antioxidační účinky. [22, 23]

Důležitý je antimykotický účinek triazolových sloučenin a jejich derivátů. Mykóza je závažné onemocnění způsobené patogenními houbami. Je to onemocnění kůže, které se projevuje zarudlými a popraskanými místy na těle. Může se vyskytovat na hodně různých místech, jako je pokožka hlavy, nehty, ústní dutina, chodidla, genitálie aj. Předcházet tomuto onemocnění se dá dostatečnou hygienou. Z hlediska využití těchto vlastností by se

dalo teoreticky předcházet mykóze zakomponováním triazolových sloučenin a jejich derivátů do kosmetických produktů denní hygieny. [24]

Antimykotika je skupina látek, používající se do antibiotik, což jsou látky produkované mikroorganismy, a chemoterapeutik. Antibiotika i chemoterapeutika se používají k léčbě jak lokálních, tak i celkových systémových infekcí, způsobené patogenními houbami, které se sice běžně na lidském těle vyskytují, ale k vyvolání onemocnění dojde až s oslabeným organismem. Tyto chemoterapeutika mají schopnost dobře pronikat do centrální nervové soustavy a dlouhodobě přetrvávat v tkáních. [24]

Jelikož se nejznámější triazolové antimykotika strukturně liší od sloučenin, kterými se zabývá tato bakalářská práce, ráda bych je uvedla pouze jako zástupce v této kategorii. Nejstarším triazolovým antimykotikem z hlediska vývoje je flukonazol **Obrázek 9**. Ten má ve své molekule dva triazolové kruhy a jednu hydroxylovou skupinu, díky které se zvyšují hydrofilní vlastnosti léčiva. Lék je možné podávat nitrožilně, ale možnost perorálního podání se také nevylučuje. Toto triazolové antimykotikum je také podáváno preventivně lidem náchylnějším na mykózy a trpícím imunodeficiencí. Poločas rozpadu této látky je 22–31 hodin. [20]

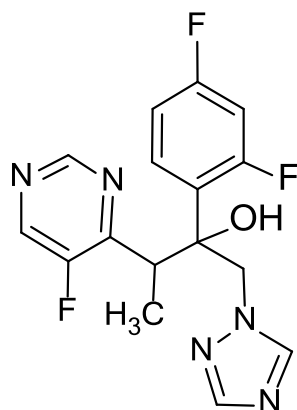


Obrázek 9. Struktura flukonazolu.

Protože tato bakalářská práce by měla směřovat k syntéze nových triazolových derivátů jako potenciálních fungicidů, ráda bych zmínila další, již známé antimykotika. V článku Roger P. Dickensova a kolektivu bylo prokázáno, že zaměníme-li jeden triazolový kruh ve struktuře flukonazolu za pyridin či pyrimidin, dojde k výraznému zvýšení aktivity proti plísním *Aspergillus*. Toto triazolové antimykotikum se nazývá vorikonazol. [25]

Analogický mechanismus účinku, stejný jako flukonazol, má i itrakonazol. Opět se jedná o triazolové antimykotikum s fungistatickými až fungicidními vlastnostmi, které se aplikuje výhradně perorální cestou. Itrakonazol má schopnost se hromadit v tkáních a poté se ve formě metabolitů pomalu vylučovat. Má nízkou rozpustnost ve vodě a poločas rozpadu v rozmezí 24–42 hodin. [24]

Vorikonazol **Obrázek 10** se účinky podobá itrakonazolu a působí převážně na kvasinky rodu *Candida*. Tyto kvasinky jsou odolné vůči léčbě zmíněným flukonazolem. [24]



Obrázek 10. Struktura vorikonazolu.

V poslední řadě bych zmínila posakonazol, který má široké spektrum účinku. Působí na vybrané rody kvasinek, vláknitých hub a dalších organismů. Pokud srovnáme, zde uvedené čtyři antimykotika, můžeme říci, že posakonazol vykazuje nejlepší inhibiční účinky u již zmiňovaného rodu kvasinek *Candida*. [24]

2.2 Příprava derivátů triazolů

Triazoly a jejich sloučeniny jsou syntetizovány již od konce 20. století. Od této doby byla objevena celá řada modifikací postupů pro přípravu těchto látek. [26]

Jedná se o 1,3-dipolární cykloadici organických azidů s deriváty acetylenů. Reakce může být iniciována jednak zahřevem reakční směsi, nebo také vhodným katalyzátorem. Ve **Schématu 18** je zahrnuto několik možných cest. Jedna z variant spočívá v zahřívání toluenové směsi výchozích látek, jejichž výsledným produktem jsou dva izomery **A**, **B**. Ovšem použití katalyzátoru vede ke vzniku pouze jednoho izomeru. Přidáním síranu

měďnatého, jakožto zdroje měďné soli, a askorbátu sodného jako redukčního činidla, vzniká selektivně derivát **A**. Katalyzátor s obsahem ruthenia, umožní získání druhého izomeru **B**. [26]

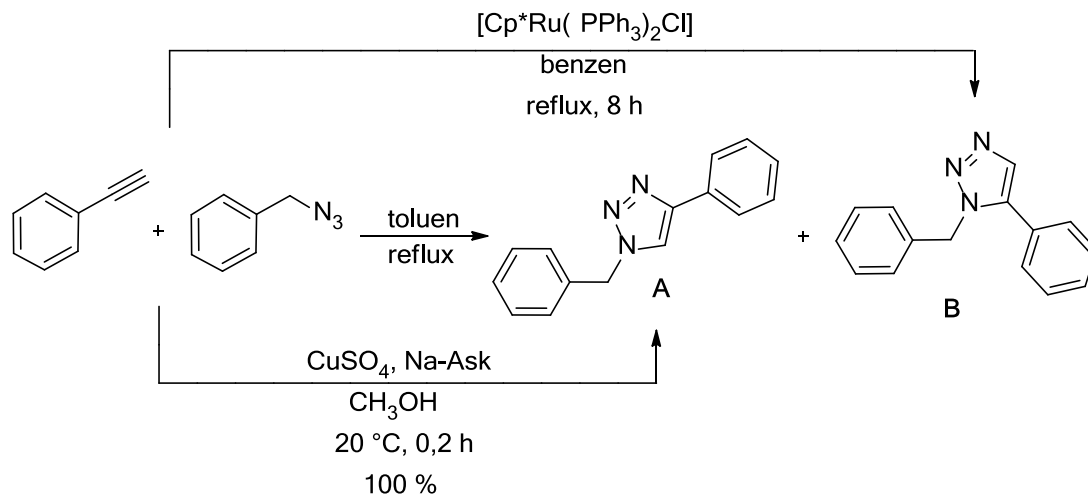


Schéma 7. Reakce azidu a alkynem.

2.2.1 Termická syntéza

Pokud budeme uvažovat pouze termický vznik triazolů, je možné uvést hned několik reakcí, které byly zveřejněny v odborných člancích časopisů. Zde budou uvedeny pouze dvě.

Vznik triazolů, podpořený pouze zahřevem azidu s alkynem, je známý již od začátku 20. století, kdy byla uskutečněna reakce **Schéma 8** arylazidu s difenylacetylenem v tetrachlormethanu. Vysoko stupňovým zahříváním reakční směsi bylo dosaženo výtěžku 27 %. [27, 28]

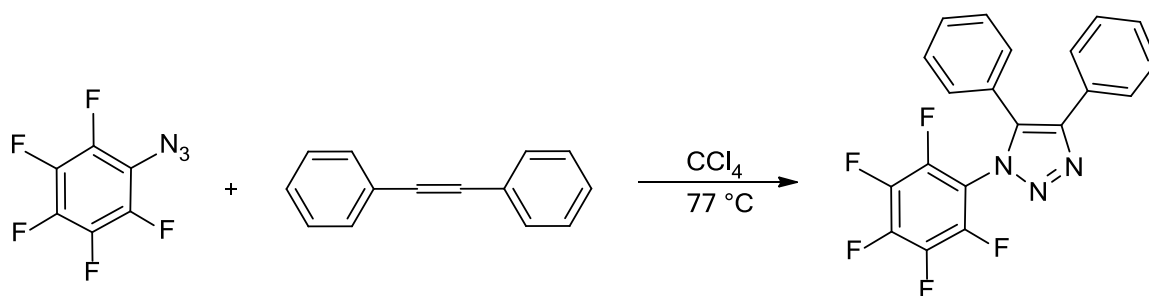


Schéma 8. Reakce arylazidu se substituovaným acetylenem.

V odborném článku Shan Z., Lu Q. a kolektivu publikovaném v časopise *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* uvedly syntézu s intramolekulární cyklizací, která probíhá za přítomnosti výše vroucích rozpouštědel, jako je například dimethylsulfoxid (DMSO) a za teploty 150 °C. Po dalším testování připravené látky bylo zjištěno, že má dobré vlastnosti pro léčbu diabetes typu 2. Bohužel je v tomto článku více popsáno samotné testování látek než sama syntéza. K termické cyklizaci lze říci, že má značně omezené praktické využití, a proto se jí v současné době chemici už tolik nevěnují. [29]

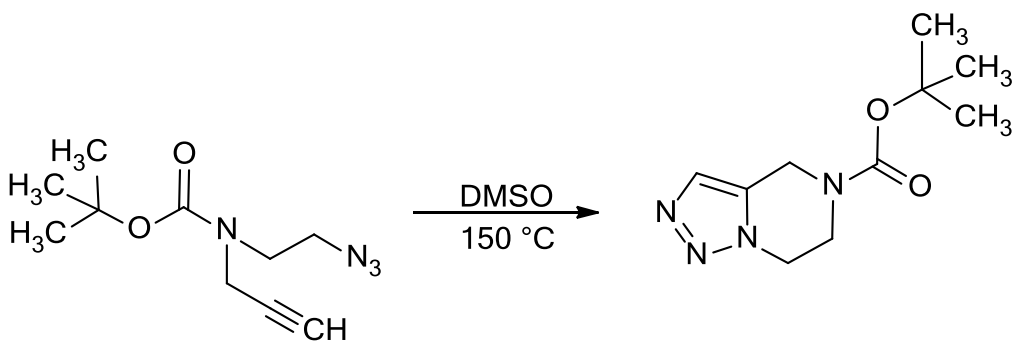


Schéma 9. Příklad intramolekulární „Click reakce“.

2.2.2 Syntéza za přítomnosti katalyzátoru

Oblíbenou a rozšířenou syntézou je již zmiňovaná syntéza za přítomnosti katalyzátorů. Hlavní roli zde hraje měď, respektive její soli, které se k syntéze triazolů hojně používají. Tyto reakce se označují jako „Click reakce“. Tuto metodu uveřejnil německý chemik Rolf Huisgen v sedmdesátých letech 20. století a tudíž je občas označována jako Huisgenova cykloadice. [26]

V těchto reakcích je možno použít hodně různých měďných solí, které se téměř vždy připravují *in situ* ze solí měďnatých (síran měďnatý, octan měďnatý, bromid měďnatý, chlorid měďnatý, komplexy mědi) jejich redukcí. [26]

Při použití jodidu měďného je zaručen vysoký procentuální výtěžek (80–100 %). Reakce probíhají při laboratorní teplotě, atmosférickém tlaku, ale s různou reakční dobou. Jako příklad bych uvedla reakci benzylazidu s nesubstituovaným acetylenem, která byla zmíněna Wu L.Y., Xie Y. X a kolektivem v odborném časopise *Synlett* v roce 2009. Jak jde vidět na **Schématu 10**, reakce probíhá při 20 °C po dobu 24 hodin v dimethylsulfoxidu a za přítomnosti měďné soli jako katalyzátoru. [30]

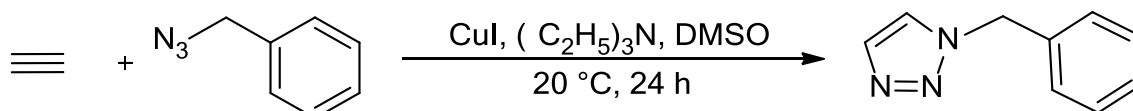


Schéma 10. Reakce benzylazidu s acetylenem.

Při práci s acetylenem je často potřeba dbát zvýšené bezpečnosti práce a to se týká také použité aparatury pro tyto reakce. Z tohoto důvodu se používá metoda *in situ*. Kupříkladu reakcí acetylidu vápenatého se substituovaným fenylazidem. Za přítomnosti jodidu měďného a triethylaminu ve vodě, byl při teplotě 55 °C za 40 hodin získán monosubstituovaný triazol ve výtěžku 90 %. [31]

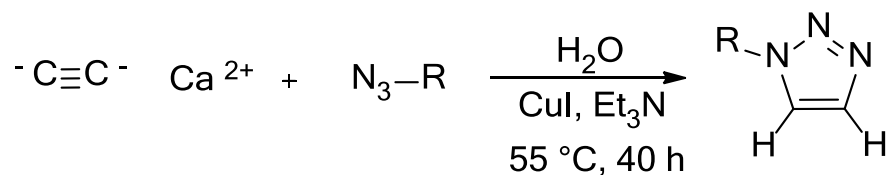


Schéma 11. Reakce acetylidu vápenatého s azidem.

Síran měďnatý se používá současně s askorbátem sodným, který díky svým redukčním vlastnostem redukuje měďnatý kationt do prvního oxidačního stupně za mírných reakčních podmínek. Jako příklad bych uvedla syntézu zveřejněnou v článku z časopisu *Tetrahedron Letters*, kterou provedl Kumar, Karnakar a kolektiv. Jedná se o „click reakci“ 1,4-diaryl-1,2,3-triazolů za přítomnosti azidu sodného, síranu měďnatého a acetylenu, který je navázán na Chitosan©, což je polysacharid, který zde plní funkci recyklovatelného katalyzátoru. Tato sestava zabraňuje mobilitě nebezpečných a toxických azidů. Reakce probíhá ve vodném prostředí při pokojové teplotě. [32]

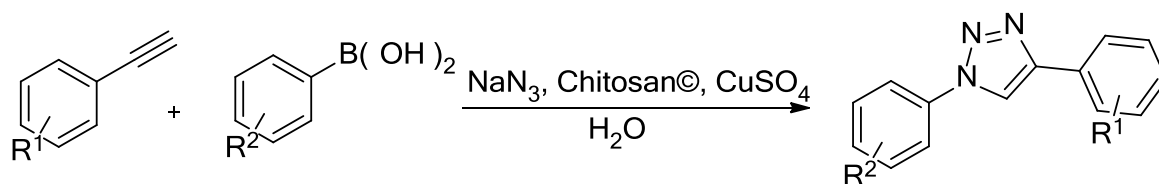


Schéma 12. Reakce se síranem měďnatým jako katalyzátorem.

2.3 Výskyt a využití triazolů

2.3.1 Využití

Jak bylo již v této práci mnohokrát zmíněno, tak triazoly vynikají svými antimykotickými vlastnostmi. Používají se v oblasti léčby kůže, infekcím tak i centrálního nervového systému. Dále se ve sloučeninách využívají k odstranění houbových chorob (např. padlí, rzi) týkající se ovoce, zeleniny, trávníků aj. Inhibují jeden specifický enzym C14 – demethylázu, který je důležitý pro tvorbu látek, tvořící membránové struktury buňky. [33]

Jelikož byly účinky flukonazolu, již zmíněný u biologické aktivity triazolů, tak zde pouze uvedu, že je hojně užíván také při léčbě invazivní plísňové infekce u hospitalizovaných novorozenců na jednotce intenzivní péče. Pro tuto léčbu byl zvolen díky svým příznivým farmakokinetickým vlastnostem. [34]

Další využití našly triazoly v oblasti makromolekulární chemie. V roce 2003 bylo zjištěno, že se triazoly dají využívat jako katalyzátory pro polymeraci polyisokyanátů s uretdionovými, isokyanurátovými a iminoxadiazindionovými strukturami. Tento objev se týkal způsobu přípravy alifatických polyisokyanátů přeměnou alifatického diisokyanátu do polyisokyanátů za přítomnosti katalyzátoru, u kterého byl podmínkou obsah až 97,1 hmotnostních procent 1,2,3-triazolu nebo 1,2,4-triazolu. Analogické je tomu i u polyuretanových plastů a povlaků, které polyisokyanáty obsahují. Bližší informace k tomuto patentu jsou bohužel pod autorskými právy. [35]

V posledních několika letech hrají triazolová antimykotika významnou roli ve farmacii a jejich další výzkum se zabývá spíše dávkováním a bezpečností těchto látek a samozřejmě také dalšími oblastmi užití. [34]

2.3.2 Výskyt a rezistence

Triazoly se běžně nevyskytují v jejich samotné formě ($C_2H_3N_3$), ale ve formě derivátů jednodušších či složitějších. V této kapitole nejde tak o to, že se triazolové sloučeniny vyskytují v určitých rostlinách, jak o to, že pokud jsou triazolové látky přítomny v jistém prostředí delší dobu, je velice pravděpodobné, že organismy, proti kterým se triazoly užívají, se vůči nim stanou rezistentní.

V jedné studii byl z venkovního vzduchu a nemocničních prostor monitorován jeden z nejvíce převládajících houbových patogenů, vyskytující se ve vzduchu. Jde o *Aspergillus fumigatus*, který se stal značně rezistentní proti prostředkům na bázi triazolů, které je mohou likvidovat. Tato studie prokázala, že *Aspergillus fumigatus*, vyskytující se spíše v pouštních zemích jako je Kuvajt na Arabském poloostrově, není přívětivá v životním prostředí z důvodu nemožnosti jejich odstranění. Vědci se obávají v mutaci zmiňovaného patogenu a zhoršení situace a upozorňují, že je nutné do budoucna vyvinout novou účinnou látku. [36]

3 FUNGICIDY

Fungicidy jsou podskupinou pesticidů, což jsou látky či směsi, které jsou určeny k prevenci před škůdci, jejich ničení či udržování v jistých mezích. Pro lepší představu dělení pesticidů je zde uvedena tabulka se základním dělením. [37]

Tabulka 1. Základní dělení pesticidů.

Podle působení	kontaktní	působí v místě aplikace vytvořením funkční vrstvy
	systemové	vykazují schopnost proniknutí do celého organického systému organismu
Podle původu	přírodní	založeny na látkách dostupných z přírody
	syntetické	látky vytvořené člověkem uměle
Podle určení k hubení škůdců	akaricidy	rozoči
	algicidy	řasy
	arborocidy	stromy a keře
	avicidy	ptáci
	herbicidy	rostliny
	insekticidy	hmyz
	fungicidy	houby
	molluskocidy	hmyz
	piscicidy	ryby
	rodenticidy	hlodavci

Fungicidy jsou užívány již od čtyřicátých let 20. století jako pomocník v zemědělství přičemž mají zásadní význam v ochraně produkce plodin a následně i potravin, zároveň, jsou to hojně rozšířené látky pro aplikaci přímo na zemědělské půdy z čehož plyne, že nadměrné užívání těchto látek vede ke značné tvorbě reziduí v životním prostředí a možnosti vést až k nepříznivým účinkům na zdraví člověka. I když byla prokázána relativně nízká toxicita těchto látek, nejsou dosud dostatečné informace o jejich neurotoxicitě. [38]

Zavedením fungicidů jako běžné součásti pěstování plodin započala nová éra v zemědělství, jelikož některé plodiny dnes již nejsou schopny růstu bez těchto látek. V posledních několika desetiletích byly zavedeny nové fungicidy jako například benzimidazoly, dikarboxyamidy, azoly a spousta jiných. [39]

Ovšem, fungicidy se nemusí použít pouze pro zemědělství, ale také pro samotné potravinářství a kosmetiku, kde by sehrály důležitou roli v konzervaci a předejití přítomnosti závažných kožních patogenů. Aplikací těchto látek by se zvýšila odolnost daných výrobků, a pokud by to bylo možné, tak by se mohly nahradit již stávající konzervační prostředky v přípravcích. Tohle je pochopitelně pouze myšlenka do budoucnosti a v první řadě je nutnost látky testovat z hlediska zdravotní nezávadnosti. [20]

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

Tato bakalářská práce, jak bylo definováno jejím zadáním, si kladla za cíl pokusit se propargylbromidem substituovat atom vodíku sekundárních aminů připravených aminolýzou 3-chlorderivátů získaných chlorací vybraných 4-hydroxychinolin-2-onů. V případě úspěšné substituce se měly získané 3-aminoderiváty chinolin-2,4-dionu, v závislosti na zbylém času do termínu odevzdání této práce, společně s organickými azidy vystavit podmínkám 1,3-dipolárních cykloadičních reakcí, probíhajících za účasti elementární mědi a modré skalice.

Závěrečná úloha byla evokována poznatky z literatury, ze kterých jednoznačně plyne, že chinolinové a triazolové sloučeniny, a to jak rozmanitě substituovaných, tak i poměrně jednoduchých struktur, jsou mimo jiné také zajímavé po stránce jejich biologických účinků. Často vystupují jako inhibitory, katalyzátory, antimykotika, a proto vznikla myšlenka pokusit se připravit deriváty chinolin-2,4-dionu nesoucí triazolylaminovou skupinu v poloze 3 a ty následně podrobit mikrobiologickým testům na vybraných zástupcích grampozitivních a gramnegativních bakterií, kvasinek a plísní.

4-Hydroxychinolin-2-ony **1a** a **1b**, které sloužily jako výchozí materiál pro uvažovaný sled jednotlivých dílčích reakcí, byly připraveny analogií velmi známé, již od roku 1927 [40], reakce vycházející z difenylaminu nebo *N*-methylanilinu s diethylbutylmalonátem nebo diethyl-fenylmalonátem. Tyto kondenzace byly provedeny postupným zahříváním výchozích látek od 150 °C do 300 °C po dobu uvedenou ve **Schématu 13**. 3-Fenyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-2-on (**1b**) byl za poloviční reakční dobu, oproti svému analogu **1a**, získán s vyšším výtěžkem. Tato skutečnost je v souladu s dříve získanými fakty, že 3-aryl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-2-ony vznikají ochotněji než 3-alkyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-2-ony.

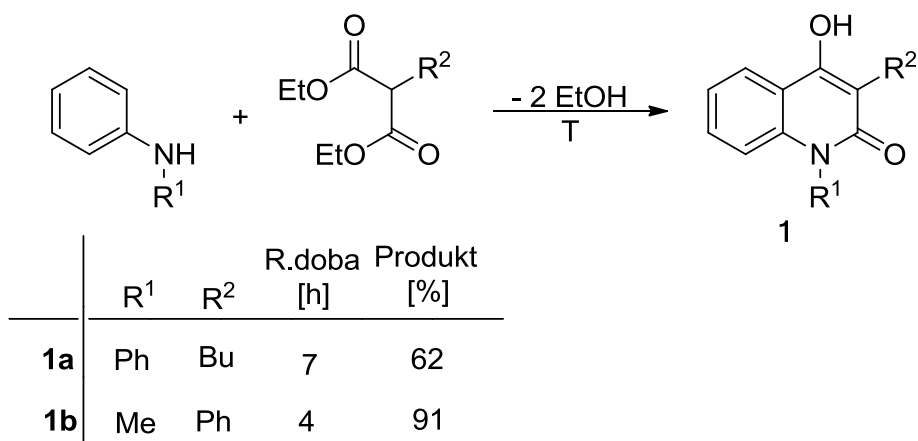
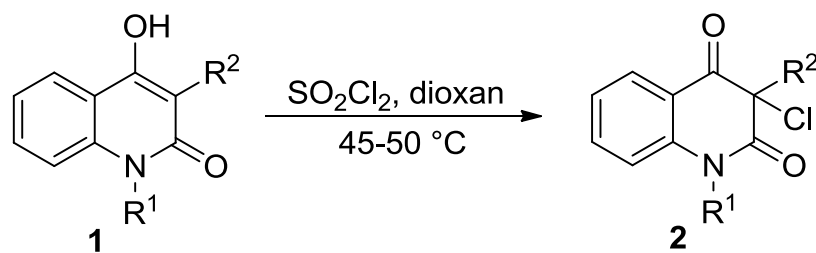


Schéma 13. Kondenzace anilinů s diethylmalonáty.

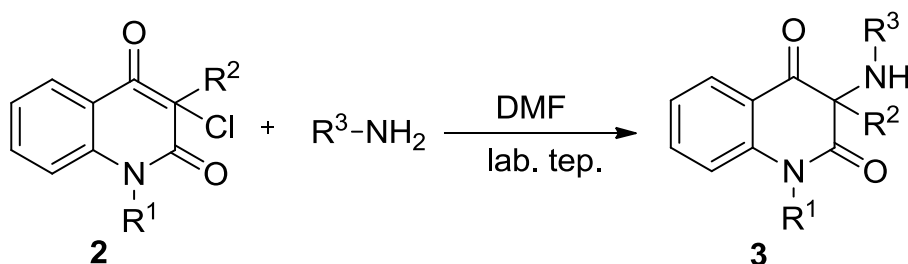
Relativně snadný způsob, jak připravit různé sekundární aminy, je reakce halogenderivátů s aminy primárními za přítomnosti báze. Z toho důvodu, zda-li měl být naplněn hlavní cíl bakalářské práce, byly připravené 4-hydroxychinolin-2-ony **1** převedeny na odpovídající 3-chlorchinolin-2,4-diony **2**. Ty byly získány aplikací v literatuře známých postupů [41], to je reakce sloučenin **1** se sulfurylchloridem v prostředí dioxanu při teplotě reakční směsi udržované v rozmezí 45–50 °C. Tyto experimenty po 45 minutách poskytovaly žádané 3-chlorchinolin-2,4-diony **2** s velmi vysokými výtěžky přesahujícími 70 %.



	R ¹	R ²	R.doba [min]	Produkt [%]
2a	Ph	Bu	45	72
2b	Me	Ph	50	83

Schéma 14. Chlorace 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů **1**.

Aminolýza obou purifikovaných 3-chlorchinolin-2,4-dionů byla uskutečněna nukleofilní substitucí látek **2** tří molárním nadbytkem příslušného aminu, to je u syntézy látky **3a** butylaminem a u sloučeniny **3b** cyklohexylaminem, v DMF při laboratorní teplotě během 24 hodin. Je nutné podotknout, že tato doby nebyly nijak optimalizovány. Výtěžnosti obou krystalizací přečištěných derivátů se pohybovaly okolo 60 %.



	R ¹	R ²	R ³	R.doba [h]	Produkt %
3a	Ph	Bu	Bu	24	63
3b	Me	Ph	c-C ₆ H ₁₁	24	62

Schéma 15. Aminolýza sloučenin **2a** a **2b**.

Předposledním krokem v uvažovaném sledu syntézy triazolových derivátů měly být uskutečněny experimenty směřující k *N*-propargylaci sekundárních aminů **3**. K tomuto účelu bylo provedeno několik reakcí. Ve všech případech byl jako alkynylační činidlo zvolen propargylbromid, který by měl mít velmi podobnou reaktivitu jako allylový halogenderivát. Jednotlivé metody se ovšem lišily typem používané báze. Byli vybráni dva zástupci anorganických bází, a to běžně u alkylačních reakcí používaná potaš nebo výrazně silnější hydrid sodný a z bází organických byl vybrán 1,1,3,3-tetramethylguanidin. Reakce, ve kterých jako báze vystupovaly potaš a tetramethylguanidin, probíhaly při laboratorní teplotě značně dlouhou dobu. Pouze při reakci v přítomnosti hydridu sodného byla výchozí látka spotřebovaná za 45 minut. Ve všech případech nastal vznik komplikovaných směsí produktů, ze kterých ani opakovanou sloupcovou chromatografií se nepodařilo vyizolovat žádné chemické individuum.

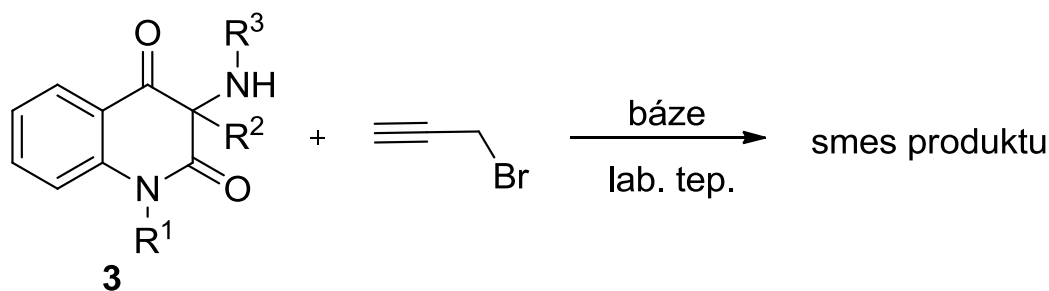


Schéma 16. Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů s propargylbromidem.

Po předchozích, výše diskutovaných, nezdařených pokusech o zavedení prop-2-yn-1-ylového substituentu, byla tato oblast syntéz dočasně opuštěna. Byly tedy navrženy nové finální produkty, které jsou zajímavé nejen svoji strukturou, ale mohou také být zajímavé z hlediska svých vlastností a to ať při screeningových biologických testech, tak i v jiných vědeckých oblastech. Tím je myšleno například studium schopnosti jejich asociace s kovovými ionty, kterých by mohlo být využito v katalýze některých organických reakcí. Bylo rozhodnuto, že základní substrát, z něhož měly být připraveny všechny požadované produkty, bude komerčně (Sigma Aldrich) dostupný chinolin-2,4-diol. Tato heterosloučenina se v reakcích chová obdobně jako deriváty 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu, to znamená, že velmi ochotně vstupuje do reakcí s halogenačními činidly jako je sulfurylchlorid a brom. V našem případě byl chinolin-2,4-diol **4** účinkem bromu v ledové kyselině octové během 45 minut při laboratorní teplotě přeměněn dle TLC na jeden produkt.

V ^1H spektrech získaných z výsledků 1D NMR spektroskopie bylo nalezeno pouze 5 signálů, které se vyskytovaly v oblastech 7–9,5 ppm. Po analýze tvarů jednotlivých multipletů a jejich interakčních konstant byly přiřazeny atomům vodíku H-5, H-6, H-7, H-8 a N-H. Jelikož nemáme produkt analyzován ESI-MS spektrometrií a v ^1H NMR spektru chybí signál, který by vyjadřoval v molekule přítomnost dalšího atomu vodíku u 3-brom-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onu, popřípadě u druhé tautomerní formy 3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, můžeme celkem jistě tvrdit, že uvedenou reakcí byl připravený požadovaný 3,3-dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion **5**.

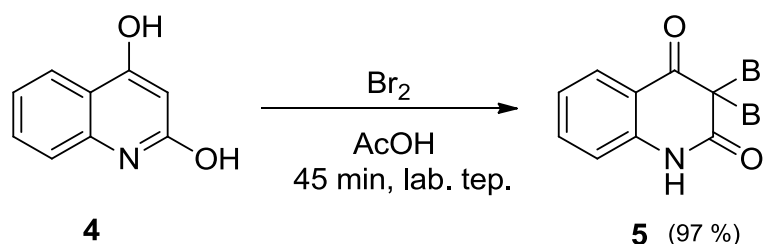


Schéma 17. Syntéza 3,3-dibromchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (5).

Následně byl získaný 3,3-dibromderivát **5** vystaven podmínkám nukleofilní substituce s jedním z nejsilnějších nukleofilů, kterým byl azidový iont pocházející z azidu sodného. Za tímto účelem byly provedeny dva experimenty, které probíhaly při laboratorní teplotě v prostředí DMF a s rozdílným množstvím použitého azidu, kterým mělo být sledováno zda-li je možné, s ekvimolárním množstvím azidu sodného vůči výchozí látce **5**, substituovat pouze jeden atom halogenu. V druhém případě bylo na dihalogenovanou sloučeninu **5** působeno 30 minut 50% nadbytkem azidového iontu, to je konkrétně na 1 mmol sloučeniny **5** třemi milimoly NaN_3 . U obou reakcí vznikal, dle TLC, stejný produkt, ovšem v případě nižšího použitého množství NaN_3 byla v reakční směsi i po 5 h stále přítomna výchozí látka, jejíž intenzita s rostoucím časem se na TLC neměnila, z čehož bylo usouzeno, že se oba atomy bromu v poloze 3 chinolindionového kruhu substituují stejně ochotně.

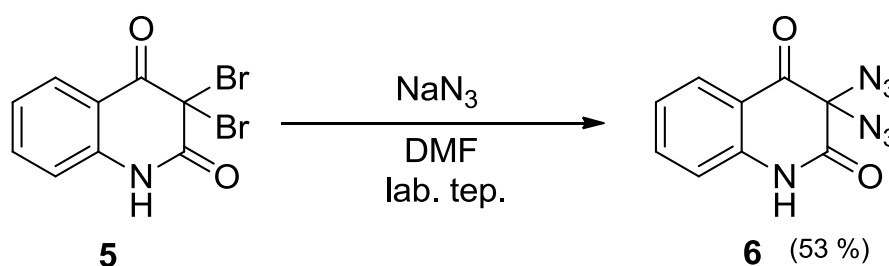


Schéma 18. Reakce dihalogenované sloučeniny s azidem sodným.

Do tohoto okamžiku byla provedena pouze jedna „click reakce“ připraveného 3,3-diazidochinolin-2,4-diolu (**6**) s fenylacetylenem v DMF při laboratorní teplotě za přítomnosti skalice modré a dvojnásobného přebytku mědi. Reakční směs byla po 22 hodinách zpracována dle postupu uvedeného v experimentální části. Je ovšem nutné podotknout, že reakční doba nebyla nijak optimalizována. Surovou směs, jak je u „click

reakcí“ obvyklé, tvořil prakticky jeden produkt. Vezmeme-li v úvahu charakteristické rysy „click reakcí“, převážně při pohledu na jejich selektivitu, předpokládáme, že byla připravena sloučenina uvedená na **Schématu 20**, ovšem bohužel nemáme naměřená žádná spektrální data, která by očekávanou strukturu jednoznačně potvrdila.

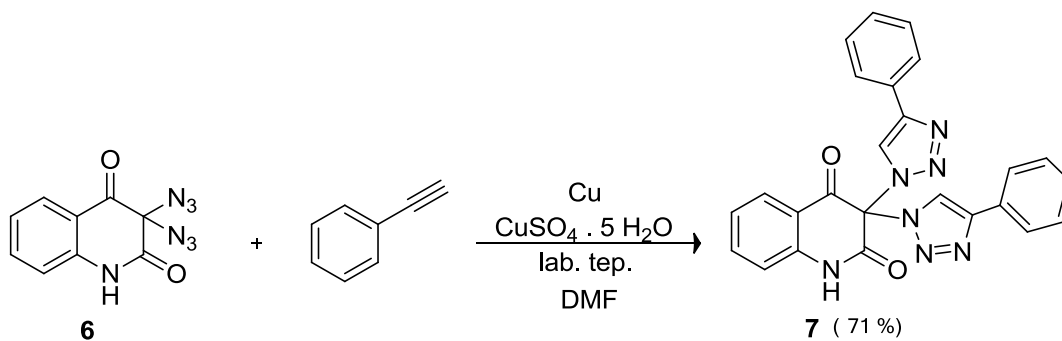


Schéma 19. Reakce 3,3-diazidochinolin-2,4-dionu s fenylacetylenem.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Příprava 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů 1

Směs anilinů (100 mmol) s diethyl-malonáty (110 mmol) byly zahřívány na kovové lázni, u které byla teplota postupně zvyšována od 150 °C do 300 °C, dle rychlosti destilace kondenzací uvolňovaného ethanolu po dobu uvedenou ve **Schématu 13**. Následně byl reakční roztok opatrně za horka nalit do 150 ml toluenu, kde nastalo vyloučení pevné látky, která byla odfiltrována a opakovaně macerována ve vroucím toluenu. Takto, od výchozích látek, přečištěný pevný podíl byl rozpuštěn ve 200–300 ml 0,5M-NaOH. Dále byly k alkalickému roztoku přidány 2 lžice aktivního uhlí, se kterým bylo vše 10 minut mícháno, poté přefiltrováno přes Büchnerovu nálevku. Čirý, bezbarvý filtrát byl srážen 10% HCl. Získaný surový produkt byl na fritě opakovaně promýván vodou do času, kdy právě protékající filtrát měl neutrální pH. Purifikované produkty **1a** a **1b** byly získány krystalizací z ethanolu.

3-Butyl-1-fenyl-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on (1a)

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=217–222 °C (EtOH), t.t._{lit.}= 208–210 °C (EtOH) [44],
výtěžek = 62 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3071, 2950, 2925, 2110, 1716, 1682, 1628, 1588, 1661, 1498, 1226, 1175, 1158, 1108, 1066, 902, 755, 697, 677, 650, 404. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [7]

3-Fenyl-4-hydroxy-1-methylchinolin-2(1*H*)-on 1b

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=222–226 °C (EtOH), t.t._{lit.}= 204–209 °C (BuOH-EtOH) [43],
výtěžek = 91 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 1625, 1610, 1590, 1573, 1501, 1460, 1333, 1270, 1250, 1203, 1170, 1048, 760, 684. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [43]

5.2 Příprava 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů 2

K míchané suspenzi 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů **1** (5 mmol) v dioxanu (25 ml), která byla vytemperovaná na 45–50 °C, byl postupně přikapáván sulfurylchlorid (12 mmol). Tato reakční směs byla po dobu dalších asi 10 minut míchána při zmíněné teplotě. Po zreagování výchozí látky, byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a pak byla nalita na ledovou vodu (200 ml). Vzniklá suspenze byla na fritě zfiltrována a filtrační koláč byl na fritě důkladně promyt vodou. Surové produkty **2** byly dále překrytalizovány.

3-Butyl-3-chlor-1-fenylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2a)

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=88–93 °C (Be), t.t._{lit.}= 123–126 °C (EtOH-H₂O) [7],
výtěžek = 72 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 2962, 2930, 2869, 1712, 1682, 1598, 1493, 1460, 1343, 1297, 1256, 1091, 942, 767, 700, 641, 491. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [7]

3-Chlor-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2b)

Nažloutlá, pevná látka, t.t.=120–125 °C (EtOH), t.t._{lit.}= 121–125 °C (EtOH) [8],
výtěžek = 83 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 1720, 1683, 1605, 1470, 1452, 1349, 1302, 1241, 1166, 1139, 813, 763, 758, 747, 689. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [8]

5.3 Příprava 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionů 3

Reakční směs připravená přikapáním roztoku příslušného aminu (6 mmol) v DMF (4 ml) k roztoku chlorderivátu **2** (2 mmol) ve 3 ml DMF byla jeden den míchána při laboratorní teplotě. Poté byla nalita na 50 ml ledové tříště a vysrážený surový produkt byl přefiltrován na fritě a promyt směsí benzenu a kyseliny chlorovodíkové. Jednotlivé vrstvy byly odděleny a vyextrahovány (5 × 50 ml) EtOAc. Přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku získáme spojené vodné vrstvy. Vyloučený amin se odfiltruje, promyje se vodou a pročistí krystalizací za horka. Výsledné surové produkty **3** byly krystalizovány za horka z ethanolu.

3-Butyl-3-(butylamino)-1-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (3a)

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=65–70 °C (Be-Hex), t.t._{lit.}= 64–67 °C (Hex) [7], výtěžek = 63 %
IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3337, 2955, 2927, 2859, 1697, 1665, 1596, 1492, 1480, 1458, 1352, 1321, 1259, 1254, 1231, 1160, 1107, 768, 726, 699, 660, 504. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [7]

3-(Cyklohexylamino)-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (3b)

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=97–105 °C (Be), t.t._{lit.}= 98–100 °C (Hex) [45], výtěžek = 62 %
IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3061, 3022, 2932, 2851, 1701, 1670, 1601, 1472, 1355, 1306, 1123, 1041, 764, 750, 722, 703, 647, 597, 436. IČ spektrum je ve shodě s literaturou. [45]

5.4 Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů 3 s propargylbromidem

S přítomností potaše jako báze

K 10 minut míchané suspenzi, tvořené z **3a** nebo z **3b** (1 mmol) a potaše (3 mmol) v 5 ml DMF, byl během 2 minut při laboratorní teplotě přikapán roztok propargylbromidu (2,5 mmol) v 5 ml DMF. Takto získaná, žlutá směs byla míchána při laboratorní teplotě 150 h, přičemž reakční směs výrazně ztmavla, následně byla nalita do 150 ml ledové vody, která byla extrahována EtOAc (4 × 100 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Surové produkty byly čištěny opakovanou chromatografií na sloupci silikagelu (Hex-EtOAc v poměru 5:1 byly použity jako mobilní směs při první chromatografii, Be byl použit jako mobilní směs při chromatografii vybraných, spojených frakcí z první chromatografie).

S přítomností NaH jako báze

K 10 minut míchané suspenzi, tvořené z **3a** (1 mmol) a NaH (5 mmol) v 5 ml DMF, byl během 2 minut při laboratorní teplotě přikapán roztok propargylbromidu (2,5 mmol) v 5 ml DMF. Takto získaná, tmavě hnědá směs byla míchána při laboratorní teplotě 45 min, následně byla nalita do 150 ml ledové vody, čímž vznikl hnědý opalescenční roztok, který byl extrahován EtOAc (5 × 50 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Surový produkt byl čištěn opakovanou chromatografií na sloupci silikagelu (Hex-EtOAc v poměru 5:1 byly použity jako mobilní směs při první chromatografii, Be byl použit jako mobilní směs při chromatografii vybraných, spojených frakcí z první chromatografie).

S přítomností 1,1,3,3-tetramethylguanidinu jako báze

K 10 minut míchanému roztoku, složeného z **3a** (1 mmol) a 1,1,3,3-tetramethylguanidin (3 mmol) v 5 ml DMF, byl během 2 minut při laboratorní teplotě přikapán roztok propargylbromidu (2,5 mmol) v 5 ml DMF. Takto získaný, oranžový roztok byl míchán při laboratorní teplotě 190 h, následně byl nalit do 150 ml ledové vody, čímž vznikl žlutohnědý roztok, který byl extrahován EtOAc (5 × 50 ml). Organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Surový produkt byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu, ke byla použita směs Hex-EtOAc v poměru 5:1.

5.5 Příprava 3,3-dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (5)

K bílé suspenzi chinolin-2,4-diolu (**4**, 10 mmol) ve 25 ml ledové AcOH byl během 5 min při laboratorní teplotě přikapán roztok bromu (30 mmol) v 5 ml AcOH. Během přikapávání Br₂ se původní suspenze rozpustila a vzniklý žlutý reakční roztok byl dále 45 min míchán při stejné teplotě. Poté byl nalit do 170 ml ledové vody, kde se vyloučilo značné množství pevné žluté látky. Po rozpuštění ledu byla suspenze přefiltrována přes fritu. Pevný podíl byl na fritě důkladně promyt vodou a vysušen. Veškeré vodné podíly byly převedeny do děličky a extrahovány 4 × 60 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány, odpařeny na RVO. Odpařený extrakt byl spojen s dříve získaným pevným podílem a překrytalizován z Be.

3,3-Dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (5)

Žlutá, pevná látka, t.t.=208–212 °C (Be), výtěžek = 97 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm⁻¹: 3207, 3145, 3097, 3002, 2931, 1723, 1685, 1614, 1595, 1487, 1438, 1358, 1320, 1226, 1155, 1118, 1061, 984, 807, 765, 669, 580, 569, 503, 439.

¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃), ppm: δ 7,10 (d, 1H, H-8); 7,28 (dd, 1H, H-6); 7,67 (ddd, 1H, H-7); 8,11 (d, 1H, H-5); 9,06 (brs, 1H, NH).

¹³C NMR spektrum (126 MHz, CDCl₃), ppm: δ 56,74 (C-3); 115,77 (C-4a); 116,69 (C-Ar); 124,93 (C-Ar); 130,00 (C-Ar); 137,26 (C-Ar); 138,56 (C-8a); 164,47 (C-2); 181,79 (C-4).

5.6 Příprava 3,3-diazidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (6)

K intenzivně míchanému roztoku 3,3-dibromchinolin-2,4-dionu (**5**, 1 mmol) v 5 ml DMF byl za laboratorní teploty během 1 min po částech přidán NaN₃ (3 mmol). Reakční směs byla 1,5 h intenzivně míchána za laboratorní teploty v temnu. Po ukončení reakce byla žlutá reakční suspenze nalita do 100 ml ledové vody, kde se nastala pouze mírná opalescence, ze které se ani při delším stání nevyloučilo žádné filtrovatelné množství pevné látky. Zakalený vodný roztok byl převeden do děličky a extrahován 4 × 40 ml CHCl₃, organické podíly byly spojeny, vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny na RVO (DMF bylo z baňky vyhnáno odpařováním s toluenem; 5 × 30 ml při teplotě 47 °C).

3,3-Diazidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6)

Bezbarvá, pevná látka, t.t.=135–140 °C (Be), výtěžek = 53 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3202, 3077, 2997, 2938, 2109, 1715, 1681, 1613, 1594, 1484, 1388, 1248, 1200, 1158, 967, 754, 662, 632, 584, 547, 452, 435.

5.7 Syntéza triazolového derivátu (7)

K suspenzi, získané smícháním 3,3-diazidochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (6, 2 mmol), mědi (8 mmol), modré skalice (0,4 mmol) a 10 ml DMF, byl přidán roztok fenylacetyleny (4,4 mmol) ve 4 ml DMF. Po 22 hodinovém míchání při laboratorní teplotě byly do tmavě hnědé reakční směsi přidány 3 ml vody a uhličitan amonný (6 mmol) a vše bylo následně 10 min intenzivně mícháno. Po částečné sedimentaci velmi jemných pevných částic byla kapalina opatrně pasteurovou pipetou převedena na krátký sloupec silikagelu (pro efektivní filtraci jemných částic), ze kterého byly veškeré látky organického charakteru vymyty směsí CHCl_3 -EtOH v poměru 9:1. Veškerý eluent byl následně extrahován 3×50 ml nasyceným roztokem NH_4Cl . Organický podíl byl vysušen Na_2SO_4 a odpařen na RVO. Takto získaný surový produkt byl následně chromatografován s využitím Be jako mobilní směsi.

3,3-Bis(4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (7)

Hnědá, pevná látka, t.t.=270–273 °C (EtOAc), výtěžek = 71 %

IČ spektrum (tableta KBr), cm^{-1} : 3129, 3100, 2952, 1670, 1606, 1589, 1537, 1454, 1422, 1407, 1298, 1237, 1212, 1171, 1074, 1021, 875, 814, 763, 693, 656, 511.

ZÁVĚR

V úvodu do tematiky zpracované bakalářské práce zaměřené na přípravu triazolových derivátů chinolin-2,4-dionu byla vypracována literární rešerše zahrnující biologické účinky, využití a přípravu nejen různých chinolinů, ale i triazolových derivátů.

Prvotní plán bakalářské práce směřoval k pokusům o substituci atomu vodíku u sekundárních aminů chinolin-2,4-dionu propargylbromidem a následně takto získané sloučeniny vystavit s různými organickými azidy podmínkám 1,3-dipolárních cykloadičních reakcí za přítomnosti mědi a modré skalice.

Kroky ubírající se tímto směrem vedly přes přípravu dvou základních 4-hydroxychinolin-2-onů **1a** a **1b**, již řadu let ověřenou kondenzací anilinů s diethylmalonáty, a jejich chloraci sulfurylchloridem k přípravě sekundárních aminů. 3-(Cykloalkyl/Alkylamino)chinolin-2,4-diony **3** byly přibližně s 60 % výtěžností získány nukleofilní substitucí butylaminem nebo cyklohexylaminem, které byly přítomny v reakční směsi v třímolárním nadbytku. Snadno, elegantně přes jejich chloridovou sůl, izolované 3-aminoderiváty **3** byly ponechány reagovat s propargylbromidem v DMF za přítomnosti tří různých bází, a to potaš, hydrid sodný a tetramethylguanidin. Všechny provedené experimenty vedly ke vzniku komplikovaných směsí produktů, ze kterých ani opakovanou sloupcovou chromatografií se nepodařilo izolovat žádné chemické individuum.

Jelikož se zavést prop-2-yn-1-ylový substituent do molekuly nezdařilo, bylo od tohoto záměru upuštěno. Byly navrženy nové struktury triazolových derivátů chinolin-2,4-dionu. Jejich základním substrátem byl zvolen komerčně dostupný chinolin-2,4-diol, ze kterého byl po 3,3-dihalogenaci bromem v kyselině octové připraven 3,3-diazidochinolin-2,4-dion s uspokojivým výtěžkem 53 %. Ten, společně s fenylacetylenem, byl, z důvodu nedostatku času pouze jedenkrát, vystaven podmínkám „click reakce“, kde byla měď a modrá skalice použita jako katalytický systém. Z reakce, jak je to u těchto reakcí běžné, byl izolován pouze jeden produkt, ze kterého je do nynější doby změřeno pouze IČ spektrum. Za předpokladu, že byla připravena očekávaná látka **7**, získala jsem z reakce 71 % produktu. Myslím si, že po mírné optimalizaci reakčních podmínek, bude možné výtěžnosti žádaných preparátů zvýšit.

Primárním cílem bylo připravit a mikrobiologicky testovat triazolové deriváty chinolinu, a to z důvodu jejich poměrně pestrých biologických aktivit jednotlivých částí jejich molekul, které byly prezentovány v rešeršní části. Jelikož se původně zamyšlené

sloučeniny připravit nepodařilo a z následných přehodnocených strukturních typů bis-triazolových sloučenin byl syntetizován pouze jeden, u něhož nebyla do tohoto okamžiku naměřena potřebná spektrální data nutná pro potvrzení navržené struktury látky **7**, nebyly žádné mikrobiologické testy uskutečněny. Chtěla bych poznamenat, že výzkum této problematiky, a to konkrétně přípravy 3,3-bis-(4-alkyl/aryl-1,2,3-triazol-1-yl)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, bude probíhat i nadále a po syntéze určité knihovny látek čítající několik zástupců se stále bude o mikrobiologických testech uvažovat.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ČERVINKA, O.; DĚDEK, V.; FERLES, M.: *Organická chemie*. 4.vydání. Praha. SNTL/ALFA, 1991. ISBN 80-85427-03-6.
- [2] MADĚRYČOVÁ, L.: *Studium syntézy 4-acetoxy-2,3-diaminochinolinu*. 2013, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [3] SLINTÁKOVÁ, L.: *Chinolin-4-ony se známými biologickými účinky*. 2009, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [4] Lavery, C. B., Rotta-Loria, N. L., McDonald, R. and Stradiotto, M.: *Pd₂dba₃/Bippyphos: A Robust Catalyst System for the Hydroxylation of Aryl Halides with Broad Substrate Scope*. *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, s. 981–987. doi: 10.1002/adsc.201300088
- [5] PINĎÁKOVÁ, L.: *Příprava 3-halogen-2-aminochinolin-4-olů a studium jejich transformací na 2,3-aminochinolin-4-ol*. 2013, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [6] HARDMAN, R., PARRIDGE, M. W.: *Cyclic Amidines*. *Chem. Soc.* 1954, No. 5560, s. 3878-3884.
- [7] STADLBAUER, W., LASCHNER, R., et al.: *Halogenation reactions in position 3 of quinoline-2,4-dione systems by electrophilic substitution and halogen exchange*. *Monatshefte fuer Chemie*. 1992, 123, s. 617-636.
- [8] KAFKA, S., KLÁSEK, A., POLIS, J., KOŠMRLJ, J.: *Syntheses of 3-aminoquinoline-2,4-(1H,3H)-diones*. *Heterocycles*, 2002, 57, s. 1659-1682.
- [9] GLASNOV, T. N., STADLBAUER, W., KAPPE, C. O.: *Journal of Organic Chemistry*. 70, s. 3864-3870. 2005.
- [10] STADLBAUER, W., PRATTES, S., FIALA, W.: *Heterocyclic Chemistry*. 35, 1998, s. 627-636.
- [11] DAŇOVÁ, V.: *Chinolin-2,4-diony substituované v poloze 4 chlorem a diazoniovou skupinou*. 2007, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [12] HEEB, S., FLETCHER, M. P., et. all.: *Quinolones: from antibiotics to autoinducers*. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010, vol. 35, issue 2, s. 70-77. [cit. 2015-02-25]. DOI: 10.1128/9781555817886.ch5.
- [13] www.drugs.com/cdi/quinine.html [cit. 2015-02-25]

- [14] MAEHARA, S., SIMANJUNTAK, P., KITAMURA CH., OHASHI, K., SHIBUYA, H.: *Cinchona Alkaloids Are Also Produced by an Endophytic Filamentous Fungus Living in Cinchona Plant*. Chemical and pharmaceutical bulletin. 2011, 59, 8, s. 1073-1074 [cit. 2015-02-25]. DOI: 10.1248/cpb.59.1073.
- [15] Dostupné z chemické database Reaxys [cit. 2015-02-23]
- [16] Hooper, D., C.: *Mechanisms of Action of Antimicrobials: Focus on Fluoroquinolones.*, Clinical Infectious Diseases. 10584838, 1, sv. 32. Dostupné z databáze Academic Search Complete. [cit. 2015-02-23].
- [17] LINCOVÁ, D., FARGHALI, H., et all.: *Základní a aplikovaná farmakologie.*, Praha, Galén, 2002, ISBN: 80-7262-168-8.
- [18] Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně: Konsensus používání antibiotik III. Chinolony [online]. [2015-2-10].
- [19] BENEŠ, J.: *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 2005. roč. 11, s 4. [2015-18-2]
- [20] DOSTÁLOVÁ, T.: *Syntéza chinolin-2,4(1H,3H)-dionů s triazolovými kruhy*. 2013, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [21] SUBHAS, S., VELIYATH, S. K., MAHENDRA, K. C. B.: *Review on substituted 1,2,4-triazoles as potent antifungal and antibacterial agents*. Int. J. Res. Pharm. Sci. 2012, 3(2), s. 326–333.
- [22] ČERVINKA, O., BLÁHA, K., DĚDEK, V., FERLES, M., JANDA, M., STANĚK, J., ŠTIBOR, I., VEČEŘA, M., VYSTČIL, A.: *Chemie organických sloučenin. Díl 2*. Vyd. SNTL – Nakladatelství technické literatury, Praha, 1987.
- [22ok] ESWARAN, S., ADHIKARI, A. V., SHETTY, N. S.: *Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety*. European Journal of Medicinal Chemistry. 2009, 44, 11, s. 4637–4647. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.06.031.
- [23] UDUPI, R. H., BHEEMACHARI, S., SRINIVASALU, N., VARNEKAR, R., PURUSHOTTAMACHAR, P.: *Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives*. Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28, 12, s. 2235–2238 [cit. 2015-04-21]
- [24] HYNIE, S.: *Speciální farmakologie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2003, s. 239. ISBN 80-246-0657-7.
- [25] DICKINSON, R. P., BELL, A. S., HITCHCOCK, CH. A., NARAYANASWAMI, S., RAY, S. J., RICHARDSON, K., TROKE P. F.: *Novel antifungal 2-aryl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol derivatives with high activity against Aspergillus fumigatus*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1996, 6, 16, s. 2031–2036. [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/0960-894x(96)00363-0.

- [26] HRADILOVÁ, L.: *Syntéza a biologické vlastnosti heterocyklických sloučenin založených na reakcích propargyl alkoholu a jeho derivátů*. 2012, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- [27] BLANKS, R., E., PRAKASH, A.: *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.*, 1974, s. 1365.
- [28] BLANKS, R., E., PRAKASH, A., J.: *Tetrahedron Lett.* 1973, s. 99.
- [29] SHAN, Z., LU, Q., PENG, M., FRAN, H., LU, P., ZHAO, C., CHEN, Y.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, s. 1731.
- [30] WU, L., Y., XIE, Y., X., CHEN, Z., S., NIU, Y., N., LIANG, Y., M.: *A convenient synthesis of 1-substituted 1,2,3-triazoles via CuI/Et₃N catalyzed „click chemistry“ from azides and acetylene gas*. *Synlett.* 2009, 09, s. 1453.
- [31] GONDA, Z., LORINZ, K., NOVÁK, Z.: *Efficient synthesis of deuterated 1,2,3-triazoles*. *Tetrahedron Letters.* 2010, 48, s. 6276–6277.
- [32] KUMAR, A., KARNAKAR, K., et al.: *Copper on chitosan: an efficient and easily recoverable heterogeneous catalyst for one pot synthesis of 1,2,3-triazoles from aryl boronic acids in water at room temperature*. *Tetrahedron Letters.* 2015, 15, s. 1968–1972.
- [33] www.ipm.iastate.edu/ipm/icm/2006/5-30/fungicides.html [cit. 2015-04-28]
- [34] WATT, K., MANZONI, P., et al.: *Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole and ravuconazole*. *Curr drug metab.* 2013. s. 193–202.
- [35] RICHTER, F., et al.: *Method of preparing aliphatic polyisocyanates with uretdione, isocyanurate and iminooxadiazindione structures*. United States Patent. Patentový spis DE 6590098. [cit. 2015-04-21]
- [36] KHAN, Z., AHMAD, S., JOSEPH, L., ZHEYYATHEL, A., HAGEN, F., MEIS, J. F.: *Occurrence and molecular characterisation of triazole-resistant Aspergillus fumigatus in outdoor and hospital environment in Kuwait*. [online] dostupné z: www.aspergillus.org.uk/content/occurrence-and-molecular-characterisation-triazole-resistant-aspergillus-fumigatus-outdoor [cit. 2015-04-28]
- [37] VAŇHAROVÁ, L.: *Sledování průniku pesticidů do složek životního prostředí*. 2013, Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [38] REGUEIRO, J., OLGUÍN, N., SIMAL-GÁNDARA, J., SUNOL, C.: *Toxicity evaluation of new agricultural fungicides in primary cultured cortical neurons*. *Environmental research.* 2015, 140, s. 37–44.
- [38] www.ipm.iastate.edu/ipm/icm/2006/5-30/fungicides.html [cit. 2015-04-28].
- [39] LEADBEATER, A., J.: *Plant health management: fungicides and antibiotics*. *Encyclopedia of agriculture and food systems.* 2014, s. 408–424. DOI: 10.1016/B978-0-444-52512-3.00179-0.

- [40] BAUMGARTEN, P., KARGEL, W.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1927, 60, s. 832–842.
- [42] KAFKA, S., KLÁSEK, A., KOŠMRLJ, J.: *J.Org. Chem.* 2001, 66, s. 6394–6399.
- [43] KLÁSEK, A., KAFKA, S., KAPPE, T.: *Synthesis an some reactions of 3-substituted 1,4-bis(4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yloxy)butanes.* *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1995, 60, s. 2137–2146. [cit. 2015-05-20]
- [44] KLÁSEK, A., KAFKA, S., KAPPE, T.: *Novel tandem hydration/cyclodehydration of α -thiocyanatoketones to 2-oxo-3-thiazolines. Application to thiazolo [5,4-c]quinoline-2,4-(3aH,5H)-dione synthesis.* *J. Org. Chem.* 2004, 69, s. 5646–5651. [cit. 2015-05-20]
- [45] KLÁSEK, A., KOŘISTEK, K., LYČKA, A., HOLČAPEK, M.: *Tetrahedron.* 2003, 59, s. 5279–5288.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AcOH	Kyselina octová
aj	A jiné/ý
Be	Benzen
Bu	Butyl
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Cyklohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
Et	Ethanol
EtOAc	Ethylacetát
EtOH	Ethanol
Hex	Hexan
IČ	Infračervená spektroskopie
Me	Methyl
MW	Mikrovlnné záření
NMR	Nukleární magnetická rezonance
Ph	Fenyl
RVO	Rotační vakuová odparka
TLC	Tenkovrstvá chromatografie
t.t.	Teplota tání
UV	Ultrafialové záření

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Struktura chinolinu.....	12
Obrázek 2. Struktura chininu.....	13
Obrázek 3. Struktura 8-hydroxychinolinu.....	13
Obrázek 4. Chinoliny I. generace.	19
Obrázek 5. Chinolony II. generace.	20
Obrázek 6. Chinolony III. generace.	21
Obrázek 7. Chinolony IV. generace.....	21
Obrázek 8. Struktura a tautomerní formy izomerů triazolů.	22
Obrázek 9. Struktura flukonazolu.....	23
Obrázek 10. Struktura vorikonazolu.....	24

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Hydroxylace arylhalogenidu.	14
Schéma 2. Syntéza 2-aminochinolin-4-olu.	15
Schéma 3. Reakce 2-aminochinolin-4-olu s bromem.	15
Schéma 4. Reakce 4-hydroxy-7-trifluormethyl-1 <i>H</i> -chinolin-2-onu s methansulfonovou kyselinou a trichloridem fosforu.	16
Schéma 5. Reakce derivátu 4-chlorchinolin-2-onu s azidem sodným.	17
Schéma 6. Reakce 3-alkylsubstituovaného chinolinu s azidem.	17
Schéma 7. Reakce azidu a alkynem.	25
Schéma 8. Reakce arylazidu se substituovaným acetylenem.	25
Schéma 9. Příklad intramolekulární „Click reakce“.	26
Schéma 10. Reakce benzylazidu s acetylenem.	27
Schéma 11. Reakce acetylidu vápenatého s azidem.	28
Schéma 12. Reakce se síranem měďnatým jako katalyzátorem.	28
Schéma 13. Kondenzace anilinů s diethylmalonáty.	35
Schéma 14. Chlorace 4-hydroxychinolin-2(1 <i>H</i>)-onů 1	35
Schéma 15. Aminolýza sloučenin 2a a 2b	36
Schéma 16. Reakce 3-aminochinolin-2,4-dionů s propargylbromidem.	37
Schéma 17. Syntéza 3,3-dibromchinolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dionu (5).	38
Schéma 18. Reakce dihalogenované sloučeniny s azidem sodným.	38
Schéma 19. Reakce 3,3-diazidochinolin-2,4-dionu s fenylacetylenem.	39

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Základní dělení pesticidů.	31
---	----